

· 实验研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.15.005

米非司酮对子宫肌瘤及其肌层组织中生化指标水平的影响*

袁新燕,刘敏,王盼,王凤云,刘丽娜

(河北省青县人民医院妇科,河北 沧州 062650)

摘要:目的 探讨子宫肌瘤术前应用米非司酮对肌瘤及其肌层组织生化指标水平的影响。方法 回顾性分析124例子宫肌瘤患者的临床资料,86例术前应用米非司酮者纳入观察组,1日1次,自月经第1天开始服用3个月;38例其他患者纳入对照组。结果 初诊3个月,观察组子宫螺旋动脉搏动指数(PI)、收缩期峰值流速/舒张期峰值流速(S/D)水平及子宫体积均较初诊时显著下降,且明显低于对照组($P < 0.05$);观察组子宫肌瘤组织雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)水平均明显低于对照组,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平明显高于对照组($P < 0.05$);观察组子宫正常肌层组织ER、PR、TNF- α 水平均明显低于对照组($P < 0.05$);观察组手术时间、术后住院时间均短于对照组,术中出血量、术后输血例数均明显少于对照组($P < 0.05$)。结论 米非司酮可有效减少子宫肌瘤及正常肌层组织ER和PR水平,对术前阻碍子宫肌瘤进展有利,能为提升其手术安全性创造条件。

关键词:米非司酮;子宫肌瘤;雌激素受体;孕激素受体;肿瘤坏死因子- α

中图分类号:R965;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)15-0015-03

Effect of Mifepristone on Biochemical Indexes of Uterine Fibroid and Its Myometrial Tissue

YUAN Xinyan, LIU Min, WANG Pan, WANG Fengyun, LIU Lina

(Department of Gynecology, Qingxian People's Hospital, Cangzhou, Hebei, China 062650)

Abstract: Objective To investigate the effect of mifepristone on the biochemical indexes of uterine fibroid and its myometrial tissue before operation. **Methods** The clinical data of 124 patients with uterine fibroids were retrospectively analyzed, 86 patients who received mifepristone before operation were included in the observation group, once a day for 3 months from the first day of menstruation, and 38 other patients were included in the control group. **Results** Three months after first visit, the levels of pulsatility index(PI), systolic peak velocity/diastolic peak velocity(S/D) of the uterine spiral artery and the uterine volume in the observation group were significantly lower than those at first visit, which were also significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of estrogen receptor(ER) and progesterone receptor(PR) of the uterine fibroid tissue in the observation group were significantly lower than those in the control group, while the level of tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The levels of ER, PR and TNF- α of the normal myometrial tissue in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The operative time and hospital stay in the observation group were significantly shorter than those in the control group, the intraoperative blood loss and the number of postoperative blood transfusions in the observation group were significantly less/fewer than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Mifepristone can effectively reduce the levels of ER and PR of fibroid and normal myometrial tissue in patients with uterine fibroids, which is beneficial to impeding the advancement of uterine fibroid before operation, and can create conditions for improving the safety of operation.

Key words: mifepristone; uterine fibroids; estrogen receptor; progesterone receptor; tumor necrosis factor- α

子宫肌瘤目前的主要治疗方式为外科手术,但手术会导致生育功能丧失,加之对盆腔周围组织损伤较大,即使术中保留卵巢,术后并发尿失禁、性功能减退、更年期提前及骨质疏松症等风险仍旧较高^[1]。米非司酮为临床常用流产药物,具有高效的孕激素拮抗效应,联合以前列腺素类药物或抗代谢类药物序贯应用可终止早期妊娠,效果显著^[2]。本研究中探讨了术前应用米非司酮对子宫肌瘤及其肌层组织生化指标水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合子宫肌瘤相关诊断标准且具备手术治疗指征^[3];年龄20~45岁;签署知情同意书并接受手

术治疗及活检标本采集。

排除标准:绝经期子宫肌瘤;诊断出子宫腺肌病、子宫内膜异位症、卵巢肿瘤、宫颈上皮内瘤变或恶性子宫肉瘤;改变用药方案或同时参与其他临床研究;伴有活动性感染、自身免疫性疾病等手术治疗及活检标本采集相关禁忌证;用药后无需接受手术治疗;存在激素类药物依赖或滥用史;临床资料不完整。

病例选择与分组:选取医院2016年1月至2017年12月收治的124例子宫肌瘤患者,回顾性分析其临床资料,86例术前应用米非司酮者纳入观察组,38例其他患者纳入对照组。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

*基金项目:2017年度河北省医学科学研究重点课题计划[20171198]。

第一作者:袁新燕,女,大学本科,副主任医师,研究方向为妇科学,(电子信箱)852378347@qq.com。

表1 两组患者一般资料比较

组别	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	最大肌瘤直径 ($\bar{X} \pm s$, cm)	瘤体位置(例)		
			肌壁间肌瘤	浆膜下肌瘤	黏膜下肌瘤
观察组($n=86$)	35.15 $\pm$ 4.27	6.21 $\pm$ 1.75	52	26	8
对照组($n=38$)	34.86 $\pm$ 3.93	6.35 $\pm$ 1.58	23	12	3
t/χ^2 值	0.357	0.423	0.074		
P 值	0.722	0.673	0.963		

1.2 方法

观察组患者给予米非司酮片(浙江仙琚制药股份有限公司, 国药准字 H20000648, 规格为每片 10 mg), 每次 10 mg, 1 日 1 次, 自月经第 1 天起开始服用, 3 个月后会回院实施外科手术。对照组患者术前 3 个月内未采取任何药物治疗措施。

1.3 观察指标

于初诊时及初诊 3 个月后会, 采用多普勒彩色超声成像系统检测子宫体积及子宫螺旋动脉血流动力学参数[搏动指数(PI)、收缩期峰值流速/舒张期峰值流速(S/D)], 左右两侧螺旋动脉取均值后纳入统计。术后立即选取无变性的最大子宫肌瘤瘤体组织及远离肌瘤包膜 10 mm 外的正常子宫肌层组织标本各 1 份(15 mm $\times$ 15 mm $\times$ 10 mm), 生理盐水充分清洗标本后以 10% 福尔马林分别固定 24 h, 随后剪取 100 mg 样本以预冷磷酸缓冲液(PBS)洗涤, 并加入裂解液匀浆, 4 $^{\circ}$ C 水浴下摇床振荡 30 min, 保持低温下充分离心后提取上清液, 采用肿瘤坏死因子- α (TNF- α)试剂盒经由酶联免疫吸附(ELISA)法测定其在 2 种组织标本中的含量; 剩余标本予以常规石蜡包埋切片(肌瘤标本与正常肌层标本分别制备 3 份切片并标注), 经由去离子化、抗原高压热修复、室温孵育、PBS 洗涤后根据标注分别加入雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR), 单克隆抗体(鼠抗人 ER-7G5、鼠抗人 PR-2C5), 低温孵育过夜, PBS 洗涤

后加入二抗于 37 $^{\circ}$ C 孵育 30 min, 再次 PBS 洗涤后加入三抗于 37 $^{\circ}$ C 孵育 30 min, PBS 洗涤后进行常规显影、定影、冲洗、复染、脱水、透明、封片, 阴性对照片则不予单抗处理, 其余操作相同, 400 倍镜下随机取 10 个视野对 1 000 个细胞的阳性着色百分比纳入统计。分析两组患者围术期基本情况(手术时间、术中出血量、术后输血例数、术后住院时间)差异。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件分析。计数资料以百分率(%)表示, 行 χ^2 检验; 计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示, 行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 4。观察组患者发生恶心呕吐 3 例, 眩晕乏力 5 例, 下腹坠胀/疼痛 2 例, 总发生率为 11.63% (10/86), 由于症状较轻微, 均未经任何干预措施自行缓解。

表2 两组患者生化指标水平比较($\bar{X} \pm s$)

组别	ER(%)		PR(%)		TNF- α (ng/L)	
	A	B	A	B	A	B
观察组	41.86 $\pm$ 8.73	34.18 $\pm$ 8.10	49.31 $\pm$ 8.63	44.26 $\pm$ 9.72	3.18 $\pm$ 0.41	1.29 $\pm$ 0.19
对照组	54.07 $\pm$ 9.35	39.22 $\pm$ 8.79	69.18 $\pm$ 10.47	50.48 $\pm$ 10.69	2.36 $\pm$ 0.28	1.48 $\pm$ 0.22
t 值	7.025	3.112	11.055	3.185	12.954	4.887
P 值	0.000	0.002	0.000	0.002	0.000	0.000

注: A 为子宫肌瘤组织, B 为子宫正常肌层组织。

表3 两组患者围术期基本指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	手术时间 ($\bar{X} \pm s$, min)	术中出血量 ($\bar{X} \pm s$, mL)	术后输血例数 [例(%)]	术后住院时间 ($\bar{X} \pm s$, d)
观察组($n=86$)	77.42 $\pm$ 23.15	267.29 $\pm$ 65.81	10(11.63)	6.47 $\pm$ 1.52
对照组($n=38$)	91.84 $\pm$ 30.73	308.46 $\pm$ 78.25	11(28.95)	7.26 $\pm$ 2.08
t/χ^2 值	2.882	3.027	5.620	2.373
P 值	0.005	0.003	0.018	0.019

表4 两组患者子宫螺旋动脉 PI, S/D 及子宫体积比较($\bar{X} \pm s$)

组别	PI				S/D				子宫体积(cm ³)			
	初诊时	初诊 3 个月后	t 值	P 值	初诊时	初诊 3 个月后	t 值	P 值	初诊时	初诊 3 个月后	t 值	P 值
观察组($n=86$)	2.93 $\pm$ 0.47	2.15 $\pm$ 0.26	13.467	0.000	3.25 $\pm$ 1.43	2.32 $\pm$ 1.05	4.861	0.000	483.72 $\pm$ 66.25	287.52 $\pm$ 24.73	12.617	0.000
对照组($n=38$)	2.86 $\pm$ 0.51	2.78 $\pm$ 0.49	0.697	0.488	3.36 $\pm$ 1.39	3.39 $\pm$ 1.42	0.093	0.926	471.59 $\pm$ 73.41	462.84 $\pm$ 71.98	0.525	0.601
t 值	0.745	9.340			0.398	4.677			0.909	8.652		
P 值	0.458	0.000			0.691	0.000			0.365	0.000		

3 讨论

子宫肌瘤属典型的激素依赖性肿瘤, 但其生长调节因素较复杂, 临床病理研究尚未能完全阐明, 多认为是由性激素分泌失调及其他局部因素共同导致的子宫肌层细胞异常多源性单克隆扩增引起^[4], 因而理论上给予抗孕激素、抗雌激素类药物能使子宫肌瘤得到控制。

目前临床研究多采用雄激素、三苯氧胺、促性腺激

素释放激素类似物(GnRH- α)及米非司酮治疗子宫肌瘤, 其中米非司酮由于疗效显著、价格低廉、服用方便、不良反应少而备受医患青睐。米非司酮是炔诺酮衍生物, 化学构型与 PR 亲和性尤为强烈, 是孕激素的 5 倍^[5]; 药代动力学研究显示, 米非司酮口服后吸收较快, 20 min 内可在血液中检出, 服用后 1.5 h 可达血药浓度峰值, 并维持 48~72 h, 能在垂体、肾上腺皮质、卵巢及子宫内

膜中有效富集以发挥作用^[6]。本研究结果显示,观察组患者治疗后子宫螺旋动脉血流动力学参数明显降低,且子宫体积明显缩小,表明米非司酮可有效增加子宫螺旋动脉血流阻力,使子宫肌瘤血供受限而导致其萎缩。米非司酮可通过改变子宫肌瘤细胞结构,阻碍其能量代谢,导致细胞周期停滞或能直接令其凋亡,故应用有显著的时间依赖性,但不存在剂量依赖性^[7]。观察组手术时间、术后住院时间均较短,术中出血量、术后输血例数均较少,提示米非司酮治疗导致子宫肌瘤萎缩能充分保障手术安全性,对其预后康复大有裨益。外科手术学研究认为,子宫体积较小可有效避免腹腔及盆腔炎性反应,并减少宫腔粘连,缩小手术创面,进一步降低术后缝合子宫张力过大而致子宫破裂的风险^[8]。

ER是一种强特异性、高亲和性、低结合容量的糖蛋白类受体,与雌激素形成复合物结构相对稳定,能介导增加PR表达^[9]。PR分为A和B2种亚型,前者定位于细胞核,后者则在核浆均有分布,孕激素与之结合后释放热休克蛋白,转化为二聚体,并反馈下调子宫内腺上皮细胞PR表达^[10]。米非司酮主要通过竞争抑制孕激素活性,与PR形成复合物,令卵巢黄体溶解并减少孕激素分泌水平。米非司酮与PR结合后,复合体将产生变构作用,多处异常磷酸化以致热休克蛋白释放困难^[11],覆盖于核内遗传物质活性结合位点,直接降低B型PR转录激活功能域活化因子的生理活性,阻断孕激素促进子宫肌瘤生长的作用。本研究中采用单克隆抗体的免疫组化-过氧化物酶连接法,观察组子宫肌瘤及健康肌层组织中ER和PR阳性水平均明显低于对照组,且子宫肌瘤水平变化更剧烈。这说明米非司酮能有效抑制上述组织中ER和PR表达,尤其瘤体细胞对该药物灵敏度较高,能充分缩小子宫肌瘤,并有效规避邻近的正常肌层细胞异常增生或瘤变。在孕激素活性受到显著抑制时,米非司酮可产生微弱的孕激素样效应,能通过激动雄激素受体活性,阻碍雌激素促进子宫内膜细胞分裂活性的作用并限制ER表达^[12],从而导致瘤体增生活性广泛减弱。TNF- α 作为炎症激活主要的介导因子,通常由巨噬细胞分泌,能诱导产生基质金属蛋白酶类(MMPs)对子宫肌层组织有损伤作用^[13],可提升正常组织增生性病变风险。本研究结果显示,观察组子宫肌瘤组织中TNF- α 水平显著高于对照组,而子宫正常肌层组织中TNF- α 水平明显低于对照组。提示米非司酮能使子宫肌瘤组织血供减少而发生坏死,内部炎性反应加剧,并阻断子宫正常肌层局部炎性反应,进而减少其受到的炎性损伤,因米非司

酮对糖皮质激素受体同样有较强亲和性,从而借此调节机体免疫功能。PARK等^[14]在体外试验中发现,孕激素能明显减少子宫肌瘤细胞中TNF- α 含量,而对正常子宫肌层细胞TNF- α 水平改变不显著,且换为雌激素干预无法得到类似效果,认为孕激素能激活子宫肌瘤细胞内B淋巴细胞瘤-2基因(Bcl-2),从而弱化其细胞凋亡机制。本研究结果显示,米非司酮能通过降低孕激素水平逆转上述机制,有助于子宫肌瘤萎缩。

综上所述,子宫肌瘤术前应用米非司酮可有效减少子宫肌瘤及其肌层组织中ER和PR水平,降低子宫肌瘤血供,并促进其坏死与萎缩,有利于简化手术并优化术式安全性,改善预后。

参考文献:

- [1] 鄢碧玉,毛胜艳,程蓉,等. 不同术式对子宫肌瘤的治疗及预后比较分析[J]. 现代生物医学进展,2013,13(28):5486-5488.
- [2] 曹杰,田立碧,杨森,等. 米非司酮联合米索前列醇终止早孕临床研究[J]. 中国药业,2017,26(6):40-42.
- [3] 子宫肌瘤的诊治中国专家共识专家组. 子宫肌瘤的诊治中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志,2017,52(12):793-800.
- [4] 欧阳晨捷. 子宫肌瘤的发病机制研究进展[J]. 中南医学科学杂志,2016,44(6):708-711.
- [5] 徐丽,黄三秀. 米非司酮治疗子宫肌瘤的疗效及潜在机制分析[J]. 检验医学与临床,2017,14(5):738-739.
- [6] 赵恒利,方增军,高彦慧,等. LC-MS/MS法测定血浆中米非司酮及低剂量人体药代动力学研究[J]. 药物分析杂志,2015,35(3):473-478.
- [7] 杨建碧. 不同剂量米非司酮用于子宫肌瘤治疗的120例临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志,2016,23(S1):196-197.
- [8] 赵奕奕,刘晶珠. 米非司酮对拟行子宫肌瘤切除术患者相关指标的影响[J]. 中国药房,2017,28(18):2492-2495.
- [9] 廖治,肖洪涛. MicroRNA-18a及雌激素受体 α 在子宫肌瘤中的表达[J]. 中国临床药理学杂志,2015,31(21):2128-2130.
- [10] 封全灵,王智霆,刘慧云. 子宫肌瘤细胞中孕激素受体M、A/B及porin蛋白表达观察[J]. 山东医药,2017,57(15):45-47.
- [11] 唐孔珍,李伟英. 米非司酮对子宫肌瘤组织中ER、PR及EGFR的影响及其临床机制[J]. 实用癌症杂志,2018,33(1):33-35.
- [12] 高立,刘妍. 小剂量米非司酮治疗子宫肌瘤的临床效果分析[J]. 解放军预防医学杂志,2016,34(S2):220.
- [13] 谷德权,马同敏,朱远见,等. VEGF、HGF、C-Met、TNF- α 和MMP-9在子宫肌瘤组织中的表达及意义[J]. 中国妇幼保健,2018,33(3):552-554.
- [14] PARK SB, JEE BC, KIM SH, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib, inhibits leiomyoma cell proliferation through the nuclear factor κ B pathway[J]. Reproductive Sciences, 2014, 21(9): 1187-1195.

(收稿日期:2018-11-05)